

Mestrado Integrado em Medicina

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

## **Diabetes Mellitus Após Transplante Renal**

Dados Epidemiológicos, Fatores de Risco e Papel dos Novos  
Antidiabéticos Orais no seu Tratamento

Sara Cristina Couto Pereira

**Orientadora**

Prof. Dra. Maria de La Salette Soares Martins da Silva

Porto, Junho de 2016

## **Diabetes Mellitus Após Transplante Renal**

Dados Epidemiológicos, Fatores de Risco e Papel dos Novos Antidiabéticos  
Orais no seu Tratamento

Dissertação de candidatura ao Grau de Mestre em Medicina, submetida no  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Artigo de revisão bibliográfica

2015/2016

**Autor:** Sara Cristina Couto Pereira

**Endereço:** Rua de São Simão, nº423. 4800-197 Gondomar – Guimarães, Portugal

**Categoria:** Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

**Afiliação:** Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228,  
4050-313 Porto

**Nº de Estudante:** 200906981

**Contato eletrónico:** sacoutopereira@gmail.com

**Orientadora:** Prof. Dra. Maria de La Salete Soares Martins da Silva

**Grau académico:** PhD - tese de doutoramento realizada no ICBAS/UP

**Título profissional:** MD, especialidade em Nefrologia, com o Grau de Consultor

**Afiliação:** Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228,  
4050-313 Porto

## **Resumo**

A diabetes mellitus é uma complicação metabólica frequente após o transplante renal, que condiciona um aumento da morbimortalidade cardiovascular e diminuição da sobrevida do enxerto. De fisiopatologia não totalmente esclarecida, apresenta incidência variável consoante as características da população estudada, os critérios de diagnóstico e a terapêutica imunossupressora aplicada, entre outros.

Os fatores de risco implicados têm sido amplamente estudados, dado que o seu reconhecimento e identificação precoce permitem a adoção de uma estratégia terapêutica que minimize o risco de diabetes. O tratamento, em muito semelhante ao dos diabéticos não transplantados, é fundamental no sentido de minorar as complicações, apresentando contudo algumas limitações decorrentes da condição médica destes doentes.

Os inibidores do cotransporte de sódio/glicose tipo 2, também designados de glicozinas, são fármacos com um mecanismo de ação independente da insulina, recentemente aprovados pela Agência Europeia do Medicamento para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2. Pouco se conhece, contudo, acerca da sua eficácia e segurança em doentes transplantados.

Deste modo, com esta revisão pretende-se explorar o conhecimento atual sobre os fatores de risco associados à diabetes após transplante renal, bem como sumarizar o conhecimento até à data sobre o mecanismo de ação, perfil farmacocinético, interações farmacológicas e efeitos adversos das glicozinas, a fim de indiretamente concluir sobre as potencialidades ou incompatibilidades da sua utilização no tratamento destes doentes.

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos nas bases de dados de PubMed e Scielo referentes a estas temáticas com os seguintes termos: “Post-transplant diabetes mellitus”, “new-onset diabetes mellitus”, “incidence”, “kidney transplantation”, “risk factors” e “SGLT2 inhibitors and chronic kidney disease”.

### **Palavras-chave:**

Transplante renal, Complicações após transplante, Diabetes mellitus, Fatores de risco, Epidemiologia, Terapia imunossupressora, Tratamento da diabetes mellitus, Inibidores do SGLT2

## **Abstract**

Post-transplant diabetes mellitus is a common metabolic complication following kidney transplantation which determines an increase in cardiovascular morbidity and mortality and a decreased graft survival. The pathophysiology is not fully understood and the incidence varies between studies, depending on the characteristics of the studied population, the diagnostic criteria and immunosuppressive therapy applied, among others.

The risk factors involved in this condition have been widely studied, since their early recognition is necessary to adopt a therapeutic strategy that allows minimizing the risk of diabetes. The treatment is very similar to that of non-transplanted diabetic patients and is essential to reduce complications of this metabolic disorder. Nevertheless, it is limited by the medical condition of transplanted patients.

The sodium/glucose co-transporter type 2 inhibitors, also called gliflozins, have an insulin-independent mechanism of action and were recently approved by the European Medicines Agency for the treatment of diabetes mellitus type 2. However, little is known about their efficacy and safety in transplanted patients.

This review aims to explore the current knowledge on the risk factors of post-transplant diabetes mellitus following kidney transplantation. It also aims to summarize what is known about the mechanism of action, pharmacokinetics, drug interactions and adverse effects of gliflozins in order to indirectly elicit the potentialities or incompatibilities of their use in the treatment of post-transplant diabetes.

For this purpose, a research was conducted in PubMed and Scielo databases with the following terms: "post-transplant diabetes mellitus", "new-onset diabetes mellitus", "incidence", "kidney transplantation", "risk factors" and "SGLT2 inhibitors and chronic kidney disease".

### **Keywords:**

Kidney transplantation, Posttransplant complications, Diabetes mellitus, Risk factors, Epidemiology, Immunosuppressive therapy, Diabetes mellitus therapy, SGLT2 inhibitors

## Índice

<b>Resumo .....</b>	<b>i</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>ii</b>
<b>Abreviaturas .....</b>	<b>iv</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Incidência e diagnóstico.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Fatores de risco.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. Fatores de risco não modificáveis .....</b>	<b>6</b>
2.1.1. Raça e etnia .....	6
2.1.2. Idade avançada.....	6
2.1.3. História familiar de diabetes mellitus.....	6
2.1.4. Predisposição genética .....	7
2.1.5. Imunidade inata.....	7
2.1.6. Doença renal poliquística .....	8
2.1.7. Características do dador .....	8
2.1.8. Compatibilidade do Antígeno Leucocitário Humano .....	9
2.1.9. Educação do doente .....	9
<b>2.2. Fatores de risco modificáveis .....</b>	<b>9</b>
2.2.1. Obesidade .....	9
2.2.2. Síndrome metabólica .....	10
2.2.3. Anomalias do metabolismo da glicose pré-transplante.....	10
2.2.4. Hipertrigliceridemia pré-transplante .....	11
2.2.5. Infecção pelo citomegalovírus .....	11
2.2.6. Infecção pelo Vírus da Hepatite C .....	11
2.2.7. Alterações bioquímicas .....	12
2.2.8. Agentes anti-hipertensores .....	12
2.2.9. Terapêutica imunossupressora .....	13
2.2.10. Episódios de rejeição do enxerto .....	15
<b>3. Tratamento .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1. Inibidores do SGLT2.....</b>	<b>17</b>
<b>Conclusão .....</b>	<b>19</b>
<b>Referências bibliográficas.....</b>	<b>21</b>
<b>Agradecimentos .....</b>	<b>32</b>

## **Abreviaturas**

ADA – American Diabetes Association  
ADO – Antidiabéticos orais  
AZA – Azatioprina  
CMV – Citomegalovírus  
CsA – Ciclosporina A  
CYP3A4 – Citocromo P450 família 3 subfamília A polipeptídeo 4  
D3OG – Dapagliflozina 3-O-glucuronido  
DM2 – Diabetes mellitus tipo 2  
DMAT – Diabetes mellitus após transplante  
DMATR – Diabetes mellitus após transplante renal  
DRC – Doença renal crônica  
DRPAD – Doença renal poliquística autossômica dominante  
EMA – Agência Europeia do Medicamento  
FR – Fatores de risco  
GCT – Glucocorticóides  
GJ – Glicemia em jejum  
HbA<sub>1c</sub> – Hemoglobina glicada  
HLA – Antígeno leucocitário humano  
IGO – Intolerância à glicose oral  
IMC – Índice de massa corporal  
KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes  
MBL – lectina ligante da manose  
Mg<sup>2+</sup> – Magnésio  
MMF – Micofenolato de mofetil  
mTORs – Inibidores da rapamicina  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
PTGO – Prova de tolerância à glicose oral  
RR – Risco relativo  
SGLT2 – cotransporte de sódio/glicose tipo 2  
SM – Síndrome metabólica  
TAC – Tacrolimus  
TFG – Taxa de filtração glomerular  
UGT1A9 – Uridina difosfato-glucuronosiltransferase-1A9  
VHC – Vírus da hepatite C

## Introdução

A diabetes mellitus após transplante (DMAT) é uma complicação metabólica comum em doentes submetidos a transplante previamente não diabéticos. É transversal ao transplante de diferentes órgãos, como fígado, coração, pulmão e rim (Lane and Dagogo-Jack, 2011). Apesar da incidência de DMAT renal (DMATR) aparentar ser alta, é significativamente variável entre os diferentes estudos. Foram relatadas incidências entre 2% e 50% antes de 2003, provavelmente devido às diferentes características da população estudada, ao tipo de agentes imunossupressores utilizados e ao uso de diferentes critérios de diagnóstico (Montori *et al.*, 2002). Em 2003 definiram-se que os critérios de diagnóstico a aplicar neste grupo de doentes são os definidos pela American Diabetes Association (ADA) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS) aplicados no diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) na população em geral (Davidson *et al.*, 2003).

Os mecanismos fisiopatológicos ainda não são totalmente conhecidos, considerando-se que a DMAT seja semelhante à DM2, caracterizada por disfunção das células  $\beta$  pancreáticas na presença de insulinoresistência, condições essas agravadas pela terapêutica imunossupressora (Dong *et al.*, 2012; Sharif and Cohn, 2016). Pensa-se que esta anomalia da homeostasia da glicose surja em doentes suscetíveis, cujos fatores de risco (FR) relacionados com o transplante sejam precipitantes do seu aparecimento (Cosio *et al.*, 2002; Porrini *et al.*, 2008a).

Vários FR foram já identificados como implicados no surgimento desta complicação metabólica, sendo comumente divididos em modificáveis e não modificáveis. Os FR não modificáveis relacionam-se com as características do recetor do transplante: idade avançada, raça afro-americana, etnia hispânica, predisposição genética, características imunológicas do doente, doença renal poliquística como causa de doença renal crónica (DRC), entre outros. Os FR modificáveis relacionam-se com características potencialmente alteráveis do recetor, nomeadamente obesidade e síndrome metabólica (SM), nível de glicemia, triglicédeos pré-transplante, tratamento imunossupressor, infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) e citomegalovírus (CMV). Os primeiros são úteis na estratificação do risco de DMATR; a modificação dos segundos, particularmente do regime imunossupressor, tem impacto no atraso da progressão das anormalidades da glicemia após o transplante, tornando esta complicação potencialmente evitável (Davidson *et al.*, 2003; Kasiske *et al.*, 2003).

Após o transplante renal (TR), os doentes apresentam uma sobrevida diminuída comparativamente à população em geral, o que não é surpreendente tendo em conta o perfil cardiovascular desfavorável que já apresentam no pré-transplante (Cosio *et al.*,

2002). Desta forma, a DMATR está associada a uma maior morbidade e mortalidade particularmente de causa cardiovascular, com aumento dos eventos ateroscleróticos em comparação com doentes transplantados sem esta entidade (Ducloux *et al.*, 2005). A sobrevida do enxerto é limitada pela diabetes, tendo sido relatada sobrevida uma sobrevida de 48% aos 12 anos em doentes com DMATR *versus* 70% em doentes sem DMATR (risco relativo (RR) de 3.72 para perda do enxerto) (Miles *et al.*, 1998).

As complicações da DMATR são semelhantes às dos doentes não transplantados com DM2, apesar de parecerem mais rapidamente progressivas (Burroughs *et al.*, 2007b). A nefropatia diabética surge em média 5,9 anos após o surgimento da doença, caracterizando-se por espessamento na membrana basal glomerular, expansão mesangial e consequente esclerose glomerular. No entanto, no rim transplantado somam-se as alterações vasculares e tubulointersticiais decorrentes de episódios de rejeição, infecções víricas e nefrotoxicidade dos inibidores da calcineurina (ICN) (Peev *et al.*, 2014).

O controlo da glicemia nos doentes com DMATR reveste-se assim de grande importância, tendo como objetivo atrasar o surgimento destas complicações e prolongar a sobrevida do doente e do enxerto. Dado que mesmo após o transplante os doentes mantêm algum grau de DRC, o uso de alguns antidiabéticos orais (ADO) encontra-se condicionado. Os inibidores do cotransporte de sódio/glicose tipo 2 (SGLT2), ou gliflozinas, são fármacos hipoglicemiantes recentes. Dada a sua eficácia nos doentes com DM2, estes podem constituir uma opção para a DMATR, sendo importante avaliar a eficácia e segurança destes fármacos nesta população.

Nesta revisão proponho incorporar informação da literatura atual sobre a incidência e FR para DMATR, abordando numa segunda parte o seu tratamento com foco nos inibidores do SGLT2.

## **1. Incidência e diagnóstico**

Antes de 2003, ano em que surgiu o primeiro consenso internacional para o diagnóstico da DMAT publicado por Davidson *et al.*(2003), a incidência desta entidade era altamente variável, estando dependente dos critérios de diagnóstico, períodos de seguimento e terapia imunossupressora aplicados (Davidson *et al.*, 2003; Kasiske *et al.*, 2003). Montori *et al.*(2002) publicaram uma revisão sistemática que envolveu 12 estudos reportando uma incidência de DMATR ao fim de um ano entre 2 a 50%. Concluiu-se que, entre os diversos FR, o tipo de agentes imunossupressores utilizados (glucocorticóides (GCT), ciclosporina (CsA), tacrolimus (TAC) em baixa dose e TAC em alta dose)



contribuiu para 74% da variabilidade na incidência cumulativa aos 12 meses de DMAT (Montori *et al.*, 2002; Sulanc *et al.*, 2005).

Neste consenso, definiu-se que os critérios de diagnóstico a aplicar aos doentes transplantados seriam os mesmos usados no diagnóstico de diabetes na população em geral, definidos pela ADA e pela OMS, apresentados na tabela 1 (Davidson *et al.*, 2003; ADA, 2011).

**Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de Diabetes Mellitus**  
(adaptado de ADA, 2011)

<p>Sintomas de diabetes + glicemias ocasionais de <math>\geq 200</math> mg/dL (11,1 mmol/L);  <i>Sintomas clássicos de diabetes incluem polidipsia, poliúria e perda de peso inexplicável.</i>  <i>Glicemias ocasionais: em qualquer altura do dia, independentemente da relação temporal com a última refeição.</i>                      Ou                      Glicemia em jejum <math>\geq 126</math> mg/dL (7,0 mmol/L);  <i>Jejum implica <math>\geq 8</math> horas sem consumo calórico.</i>                      Ou                      Prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com glicemia após 2 horas <math>\geq 200</math> mg/dL (11,1 mmol/L);  <i>PTGO realizado de acordo com as normas da Organização Mundial de Saúde, após ingestão de 75 gramas de glicose anidra dissolvida em água.</i></p> <p>Um teste laboratorial confirmatório deve ser realizado num outro dia na ausência de hiperglicemia inequívoca acompanhada por descompensação metabólica aguda.</p> <hr/> <p><b>Valores de referência:</b>                      Glicose em jejum <math>&lt; 100</math> mg/dL (<math>&lt; 5,6</math> mmol/L): normal                      Glicose em jejum <math>\geq 100</math> e <math>&lt; 126</math> mg/dL (<math>\geq 5,6</math>-6,9 mmol/L): intolerância à glicose oral  <b>PTGO:</b>                      Glicemia após 2h <math>&lt; 140</math> mg/dL (<math>&lt; 7,8</math> mmol/L): normal                      Glicemia após 2h <math>\geq 140</math> e <math>&lt; 200</math> mg/dL (<math>\geq 7,8</math>-11,1 mmol/L): intolerância à glicose oral</p>
---

Em 2014 o consenso internacional de 2003 foi revisto e atualizado, tendo resultado na elaboração de algumas recomendações. A terminologia “Diabetes de novo após transplante” foi alterada para “Diabetes mellitus após transplante renal”, por considerarem difícil excluir algum grau de insulinoresistência antes do transplante. O rastreio e diagnóstico de DMAT deve ser diferido até à alta após o transplante, já que as hiperglicemias transitórias são comuns (presentes em 90% dos transplantados) durante o pós-operatório imediato. Estas resultam de diversos fatores, como infeções e tratamento imunossupressor intensivo de indução. Desta forma, o diagnóstico deve ser feito após os doentes se encontrarem estáveis, com doses de manutenção crónica de imunossupressores. O primeiro consenso não recomendava o uso da hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) para diagnóstico. Segundo as novas recomendações, a HbA<sub>1c</sub> pode ser utilizada no diagnóstico mas com precaução, não devendo ser o único exame laboratorial usado no primeiro ano após o transplante (Sharif *et al.*, 2014). Nos 12 meses após o TR a incidência de anemia é alta, entre 20 a 57% os doentes, o que tem importantes implicações na utilização da HbA<sub>1c</sub> como teste diagnóstico (Sharif and Baboolal, 2010).

Atualmente, a prova de tolerância à glicose oral (PTGO) é considerado o *gold standard* no diagnóstico de DMAT por apresentar maior sensibilidade, identificando também doentes com intolerância à glicose oral (IGO) (Shabir *et al.*, 2013; Sharif *et al.*, 2014). Shabir *et al.* (2013), afirmam que o diagnóstico de DMAT pode ser realizado com segurança se  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  após 3 meses do TR mas realçam que a PTGO continua a ser o teste de referência. O grupo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) sugeriu que o rastreio deve ser feito em todos os doentes não diabéticos submetidos a TR com glicose em jejum (GJ), PTGO e/ou  $HbA_{1c}$  pelo menos: semanalmente durante 4 semanas; de 3 em 3 meses durante o primeiro ano; anualmente depois do primeiro ano. Além disso, o rastreio deve ser realizado sempre que se iniciar ou escalar a terapia com imunossuppressores: GCT, ICN e inibidores da rapamicina (mTORs) (KDIGO, 2009).

Segundo os dados do Organ Procurement and Transplant Network/Scientific Registry of Transplant Recipients, a prevalência de DMAT ao fim de 1 ano diminuiu de aproximadamente 12% em 2005 para 5% em 2012, devendo-se provavelmente ao ajuste da terapêutica imunossupressora (Matas *et al.*, 2015).

Após o ano de 2003, encontram-se vários estudos com incidências de DMATR diagnosticadas de acordo com os consensos de 2003, apresentando incidências após 1 ano que variaram entre 7,5% e 39% (tabela 2) (David-Neto *et al.*, 2007; Hur *et al.*, 2007; Porrini *et al.*, 2008b; Maldonado *et al.*, 2009; Seifi *et al.*, 2009; Santos *et al.*, 2012).

**Tabela 2 - Relato de estudos de incidência de DMATR realizados de acordo com os consensos de 2003.**

Estudo	Número de doentes	CrITÉRIOS de DiagnÓstico	Regime imunossupressor	Incidência (%) de DMATR após 1 ano
David-Neto <i>et al.</i> (2007)	84	PTGO	Pred+TAC+MMF	9,0
Hur <i>et al.</i> (2007)	77	PTGO	Pred+CsA+MMF	39,0
Porrini <i>et al.</i> (2008b)	154	PTGO	Pred+TAC+MMF	20,0
Maldonado <i>et al.</i> (2009)	163	2 GJ>126mg/dL (após primeiro mês do TR)	GCT+CsA+AZA	7,5
Seifi <i>et al.</i> (2009)	101	PTGO/GJ	GCT+CsA+MMF	9,9
Santos <i>et al.</i> (2012)	303	2 GJ≥126mg/dL (excluídas glicemias dos primeiros 3 meses após TR)	GCT+MMF+TAC	12,2

AZA – Azatioprina; CsA – Ciclosporina A; DMATR – Diabetes mellitus após transplante renal; GCT – Glucocorticóides; GJ – Glicose em jejum; MMF – Micofenolato de mofetil; Pred – Prednisolona; PTGO – Prova de tolerância à glicose oral; TAC – Tacrolimus; TR – Transplante renal.

## 2. Fatores de risco

Nesta revisão os FR foram agrupados em FR não modificáveis e modificáveis (tabela 3). Os primeiros prendem-se principalmente com as características do doente, não sendo passíveis de ser alterados. O seu reconhecimento tem impacto clínico no sentido de estratificação do risco pré-transplante de forma a minimizar o desenvolvimento de DMATR. Já os segundos referem-se a características do doente, como a obesidade e SM, mas também a FR atribuíveis ao transplante, como tratamento imunossupressor de base e o tratamento dos episódios de rejeição. Dada a possibilidade destes últimos serem modificáveis, a sua identificação é fulcral para elaborar intervenções clínicas que atrasem a progressão das anormalidades da glicemia após o transplante (Davidson *et al.*, 2003; Kasiske *et al.*, 2003).

**Tabela 3 - Fatores de risco para o desenvolvimento de DMATR.**

<b>Fatores de risco não modificáveis</b>	<b>Fatores de risco modificáveis</b>
Raça e etnia	Obesidade
Idade avançada	Síndrome metabólico
História familiar de diabetes mellitus	Anomalias do metabolismo da glicose pré-transplante
Predisposição genética	Hipertrigliceridemia pré-transplante
Imunidade inata	Infeção pelo citomegalovírus
Doença renal poliquística	Infeção pelo Vírus da Hepatite C
Características do dador	Alterações bioquímicas
Compatibilidade do antígeno leucocitário humano	Agentes anti-hipertensores
Educação do doente	Terapêutica imunossupressora
	Episódios de rejeição do enxerto

A importância da estratificação do risco de DMATR no pré-transplante foi realçada por Chakkera *et al.*(2011), com a elaboração de um *score* preditivo do risco de desenvolvimento desta complicação metabólica. Este inclui 7 variáveis presentes no pré-transplante: idade, índice de massa corporal (IMC), GJ, triglicerídeos, história familiar de DM2, tratamento farmacológico da gota e uso planeado de GCT após o transplante. Recentemente, o *score* foi validado num coorte de 474 doentes transplantados renais pelo mesmo grupo que o desenvolveu (Chakkera *et al.*, 2013).

## **2.1. Fatores de risco não modificáveis**

### **2.1.1. Raça e etnia**

A DMATR é mais comum nos afro-americanos e hispânicos (Cosio *et al.*, 2001; Kasiske *et al.*, 2003; Sulanc *et al.*, 2005; Rodrigo *et al.*, 2006; Sarno *et al.*, 2012). Um estudo obteve incidências de DMATR de 19,8% em afro-americanos, 21,3% em hispânicos, 4,8% em asiáticos e 3,6% em caucasianos (Sumrani *et al.*, 1991). Sulanc *et al.* (2005) mostraram que os afroamericanos apresentavam um risco duas vezes superior aos caucasianos de desenvolver DMATR. Um outro estudo sobre a incidência de DMATR após a descontinuação precoce de GCT mostrou que os hispânicos apresentam igualmente um risco aumentado de DMATR apesar da mudança do regime terapêutico, ao contrário dos caucasianos e afro-americanos (Walczak *et al.*, 2005).

### **2.1.2. Idade avançada**

A idade avançada é o FR que mais consistentemente surge associado ao risco de DMATR, sendo vários os estudos que demonstram esta relação (Hjelmesaeth *et al.*, 1997; Rodrigo *et al.*, 2006; Hur *et al.*, 2007; Sarno *et al.*, 2012). Cosio *et al.* (2001), num estudo que envolveu 2078 doentes, mostraram que doentes com idade superior a 45 anos têm uma probabilidade 2,2 vezes superior de desenvolver diabetes. Kasiske *et al.* (2003) concluíram que o RR de DMATR aumenta proporcionalmente à idade na altura do transplante, sendo que indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos têm maior risco (RR=2,60 *versus* RR=1,90 se 45-50 anos). Um estudo canadiano afirmou que a idade avançada é um fator de risco independente (Gourishankar *et al.*, 2004). As complicações diabéticas da DMATR parecem desenvolver-se mais aceleradamente em comparação com a população em geral, sendo que a idade avançada é também um dos FR para o seu aparecimento (Burroughs *et al.*, 2007b).

### **2.1.3. História familiar de diabetes mellitus**

A história familiar é um FR reconhecido para o desenvolvimento de DM2 em indivíduos não transplantados. No que respeita à DMATR, há evidência duma associação entre a história familiar e esta complicação metabólica (Sumrani *et al.*, 1991; Hjelmesaeth *et al.*, 1997). Indivíduos com familiares em primeiro grau com DM2 devem ser identificados de forma a prevenir o surgimento de DMATR (Rodrigo *et al.*, 2006). Um estudo concluiu que a história familiar de DM2 aumenta até 7 vezes o risco de DMATR (Davidson *et al.*, 2003). Não obstante, esta relação não é consistentemente reportada (Hur *et al.*, 2007).

#### **2.1.4. Predisposição genética**

Alguns polimorfismos genéticos foram documentados na literatura como FR para DMATR. Os doentes com o genótipo CT e TT do gene TCF7L2, que codifica o fator de transcrição 7 tipo 2 envolvido numa via de sinalização intracelular, apresentam maior incidência de DMATR em comparação com os doentes que apresentam o genótipo CC (Kang *et al.*, 2008; Ghisdal *et al.*, 2009). Verificou-se que o efeito do genótipo é igualmente significativo mesmo após o ajuste para a idade, sexo, terapia imunossupressora e IMC (Kang *et al.*, 2008). Este polimorfismo genético é também um FR estabelecido para surgimento de DM2 em doentes não transplantados (Tong *et al.*, 2009).

A interleucina-6 é uma citocina inflamatória envolvida na patofisiologia da DM2, tendo sido implicada no desenvolvimento desta patologia em indivíduos não transplantados (Pradhan *et al.*, 2001). Um polimorfismo na posição 174 do gene promotor desta interleucina (G → C) em transplantados renais foi identificado como FR para DMATR caso apresentem o genótipo GG (homozigotia para o alelo selvagem), em comparação com o genótipo CC (homozigotia para o alelo mutado). A incidência de DMATR é tanto maior quanto maior for a produção de IL-6 associada ao genótipo selvagem (Bamoulid *et al.*, 2006).

A vitamina D aumenta a sensibilidade e a secreção de insulina, pelo que polimorfismos no seu recetor podem constituir FR para DM2. Yao *et al.*(2013), encontraram associação entre o polimorfismo no gene FokI do recetor da vitamina D e aumento da incidência de DMATR numa população de transplantados chineses. Os genótipos Ff e ff surgem associados a uma maior incidência em comparação com o genótipo FF. Já Numakura *et al.*(2005), encontrou associação entre DMATR e a presença do alelo t do polimorfismo do gene TaqI do recetor da vitamina D. Neste estudo nenhum dos restantes polimorfismos estudados, mesmo os relacionados com a farmacocinética do TAC, mostraram influenciar o surgimento de DMATR (Numakura *et al.*, 2005).

O óxido nítrico é um potente vasodilatador, estando também implicado na sensibilidade à insulina dos miócitos esqueléticos. Polimorfismos na enzima sintetase endotelial de óxido nítrico influenciam os níveis deste mediador, tendo sido relatada a relação entre polimorfismo no intrão 4 do gene da enzima e DMATR em doentes tratados com CsA (Ergun *et al.*, 2011).

#### **2.1.5. Imunidade inata**

As infeções e a DMATR no período pós-transplante são comuns, pelo que Ibernón *et al.*(2009) colocaram a hipótese de tal se dever a alterações na imunidade inata. Assim, estudaram a relação entre os níveis de lectina ligante da manose (MBL) (proteína

produzida no fígado, ativa o complemento após reconhecimento de antígenos exibidos na superfície celular dos patógenos), inflamação crônica, infecções e DMATR. Os autores verificaram que os doentes transplantados com níveis baixos de MBL no pré-transplante apresentavam níveis plasmáticos aumentados do receptor 2 do fator de necrose tumoral e de lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (marcadores de inflamação crônica). Estes doentes apresentavam uma maior frequência de infecções bacterianas e fúngicas no pós-operatório e uma maior incidência de DMATR nos 3 meses após o transplante. Após análise multivariada, concluíram que os níveis de MBL são um FR independente para o desenvolvimento de DMATR, com  $RR=3,04$ .

### **2.1.6. Doença renal poliquística**

A evidência encontrada na literatura é discordante no que respeita à relação entre DMATR e doença renal poliquística. Alguns estudos suportam esta associação (de Mattos *et al.*, 2005; Hamer *et al.*, 2007), enquanto que outros afirmam o oposto (Pietrzak-Nowacka *et al.*, 2008; Ruderman *et al.*, 2012).

Num estudo conduzido por Hamer *et al.* (2007), a DMATR surgiu em 13,4% dos doentes com doença renal poliquística autossômica dominante (DRPAD) e em 5,2% dos doentes sem DRPAD. Os mecanismos envolvidos não são inteiramente conhecidos. Julga-se que neste grupo de transplantados existe uma maior resistência à insulina relacionada com a corticoterapia; é possível que genes associados a DRPAD possam ser co-herdados com genes associados à insulinoresistência; e tratando-se de uma doença que pode conduzir ao desenvolvimento de quistos no fígado e pâncreas, estes podem interferir com a homeostasia da glicose. No entanto a incidência de quistos pancreáticos nestes doentes é extremamente baixa e a sua interferência com a produção e secreção de insulina é desconhecida (de Mattos *et al.*, 2005).

### **2.1.7. Características do dador**

A DMATR ocorre mais frequentemente em doentes que recebem enxerto de dador cadáver em comparação com dador vivo (25,0% *versus* 10,2%, respetivamente) (Eckhard *et al.*, 2009). Um estudo canadiano identificou dadores cadáveres como FR independente para o surgimento de DMATR ( $RR=3,7$ ) (Gourishankar *et al.*, 2004). No entanto há estudos que não demonstram uma relação estatisticamente significativa entre o dador cadáver e DMATR (Kasiske *et al.*, 2003; Sezer *et al.*, 2006).

Dadores do sexo masculino parecem ser outro FR para DMATR. Kasiske *et al.* (2003) reportou um  $RR$  de 1,12 comparativamente a dadores do sexo feminino. No entanto este FR não é consensual (Gourishankar *et al.*, 2004).

### **2.1.8. Compatibilidade do Antígeno Leucocitário Humano**

A maioria dos transplantes realizados não apresentam compatibilidade total do antígeno leucocitário humano (HLA) entre o enxerto e o dador. Kasiske *et al.*(2003) mostraram que doentes transplantados com 6 incompatibilidades HLA apresentavam um maior risco de DMATR do que doentes com compatibilidade total (RR=1,30 *versus* RR=1,00). Há outros estudos que apontam para um valor preditivo do número de incompatibilidades HLA com o surgimento de DMATR (Eckhard *et al.*, 2009).

O HLA-B27 foi descrito como preditor independente de DMATR (Hjeltnesaeth *et al.*, 1997). Torres-Romero *et al.*(2006) não encontraram associação estatisticamente significativa entre os diferentes subtipos de HLA e DMATR, apesar dos HLA-DR3 e HLA-A3 serem mais frequentes nos doentes que desenvolveram a patologia.

### **2.1.9. Educação do doente**

Kasiske *et al.*(2003) verificaram que o risco de DMATR era significativamente inferior em doentes que frequentaram o ensino universitário (RR=0,78). Este dado não é discutido no estudo em questão, mas depreende-se que quanto maior o nível educacional, maior é a compreensão e consciencialização dos doentes para os FR da DM2 e adoção de estilos de vida saudáveis.

## **2.2. Fatores de risco modificáveis**

### **2.2.1. Obesidade**

A obesidade é definida pelo  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , sendo um FR potencialmente modificável (Bloom and Crutchlow, 2008). Esta associação é reconhecida na maior parte dos estudos (Kasiske *et al.*, 2003; Cosio *et al.*, 2005; Numakura *et al.*, 2005; Araki *et al.*, 2006; Hur *et al.*, 2007). Baixos níveis de adiponectina nestes doentes antes do transplante parecem estar relacionados com a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose após o transplante (Hjeltnesaeth *et al.*, 2006).

Kasiske *et al.*(2003) obtiveram incidências de DMATR aos 3, 12 e 36 meses de 13,8%, 22,9% e 35,2% respetivamente nos doentes obesos em comparação com 8,2%, 14,6% e 21,8% em não obesos. Foi concluído um RR=1,73 para o desenvolvimento de DMATR caso o doente seja obeso (Kasiske *et al.*, 2003). Shah *et al.*(2006) analisaram na base de dados do Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing os FR para DMATR em 15309 doentes transplantados renais. Concluíram que o RR de DMATR para doentes com IMC entre  $25 \text{ kg/m}^2$  e  $30 \text{ kg/m}^2$  era de 1,39 enquanto que o RR para doentes com  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$  era de 1,85 em comparação com doentes com  $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ .

O aumento de peso após o transplante é um problema comum. Num estudo conduzido por Cosio *et al.*(2001) observou-se uma correlação entre o peso pré-transplante e o desenvolvimento de DMATR. No entanto não encontraram uma correlação significativa entre o peso no primeiro ano após TR e DMATR.

### **2.2.2. Síndrome metabólico**

A prevalência de obesidade e SM varia geograficamente, mas aumenta universalmente após o TR devido ao aumento do peso corporal. Um estudo Francês verificou que 6,1% dos recetores eram obesos antes do transplante e 20,0% tinham critérios de SM. Um ano após o transplante, estas percentagens aumentaram para 9,9% e 30,0%, respetivamente. Este estudo apresenta contudo uma limitação importante no que concerne aos critérios de SM: usou o IMC como substituto do perímetro abdominal, o que pode influenciar as percentagens obtidas de SM à luz dos critérios de diagnóstico atuais (Wissing and Pipeleers, 2014).

Outro estudo relata um aumento da incidência de SM em doentes tratados com TAC no primeiro ano após o TR, com incidências de 33%, 48% e 50% ao mês 1, 2 e 12, respetivamente (Perez-Flores *et al.*, 2010).

O SM foi descrito como um FR independente para o desenvolvimento de DMATR, sendo o risco proporcional ao número de critérios presentes em cada doente transplantado ao fim de 1 ano: 0 – 0,0%; 1 – 24,2%; 2 – 29,3%; 3 – 31,0%; 4 – 34,8%; 5 – 73,7% (Bayer *et al.*, 2010). O perímetro abdominal, critério incluído no diagnóstico de SM, foi também descrito como FR independente para DMATR (Dedinska *et al.*, 2015).

### **2.2.3. Anomalias do metabolismo da glicose pré-transplante**

Os níveis de glicemia aumentados previamente ao transplante aparentam ser um FR preditivo para o desenvolvimento de DMATR. Um estudo de coorte retrospectivo constatou que elevados níveis de glicemia após PTGO no período pré-transplante estão associados de forma independente com o desenvolvimento de DMATR (Bergrem *et al.*, 2010).

Cosio *et al.*(2005) observaram que doentes com GJ no período pré-transplante entre 101-110 mg/dL apresentavam um RR=1,5 de DMATR, aumentado para 7,6 quando as glicemias se encontravam entre 110-125 mg/dL (valores de referência: 90-100 mg/dL, RR=1,00). Doentes com valores inferiores a 90mg/dL apresentavam um RR=0,46. Ao fim de um ano após o TR, dos doentes com IGO no período pré-transplante, 70% apresentava hiperglicemia (43% IGO e 27% DMATR).



#### **2.2.4. Hipertrigliceridemia pré-transplante**

A hipertrigliceridemia encontra-se associada a um aumento da insulinoresistência, podendo contribuir para o surgimento de DM2. Níveis altos de triglicédeos no período pré-transplante são um FR independente para o desenvolvimento de DMATR (RR=1,3) (Porrini *et al.*, 2008a). Cosio *et al.* (2002) demonstraram que mesmo a hipertrigliceridemia após o transplante está correlacionada de forma independente com o desenvolvimento de DMATR.

#### **2.2.5. Infecção pelo citomegalovírus**

Um estudo de coorte observacional prospectivo norueguês concluiu que a infecção assintomática por CMV aumenta significativamente o risco de DMATR (RR=4,00, ajustado para a idade, IMC, dose diária de prednisolona, história familiar de DM2 e rejeição do enxerto). Os doentes com a infecção apresentavam uma secreção de insulina significativamente menor em relação ao grupo controle sem infecção (Hjelmsaeth *et al.*, 2004). Após esta descoberta, os autores fizeram uma revisão da literatura com o objetivo de identificar os possíveis mecanismos envolvidos no surgimento de DMATR por este FR. Concluíram que o vírus infeta as células  $\beta$  pancreáticas, induzindo-lhes dano tóxico direto. Concomitantemente o sistema imunitário reage através de linfócitos T citotóxicos reativos contra o vírus e linfócitos *natural killer*, provocando uma libertação de citocinas inflamatórias que indiretamente afetam a função das células  $\beta$  pancreáticas (Hjelmsaeth *et al.*, 2005).

Uma meta-análise comprovou que a infecção por CMV é um FR para DMATR, recomendando a profilaxia da infecção após o transplante em doentes suscetíveis (Einollahi *et al.*, 2014). Vincenti *et al.* (2007), apesar de observarem que a IGO e a DMATR foi mais frequente nos doentes com infecção (39% *versus* 29%) não provaram que esta associação foi estatisticamente significativa ( $p=0,126$ ).

#### **2.2.6. Infecção pelo Vírus da Hepatite C**

Kasike *et al.* (2003) concluíram que a infecção por VHC é um FR independente para DMATR, com incidência cumulativa não ajustada aos 3, 12 e 36 meses de respetivamente 15,6%, 25,6% e 35,4% nos doentes VHC+ em comparação com 8,8%, 15,4% e 23,4% em doentes VHC-. Bloom *et al.* (2002), num estudo retrospectivo que envolveu 427 doentes transplantados sem DM2 prévia ao transplante, constataram que 39,4% dos doentes VHC+ e 9,8% dos doentes VHC- desenvolveram DMATR (RR=5,58). Quando compararam os doentes VHC+ que se encontravam sob imunossupressão com TAC com os que tomavam CsA verificaram que a incidência de DMATR era superior nos

que tomavam TAC (57,8% *versus* 7,7%). Já nos doentes VHC- a incidência de DMATR não diferiu entre os dois ICN (10,0% *versus* 9,4%). Fabrizi *et al.* (2005) publicaram uma meta-análise de 10 estudos abrangendo um total de 2502 doentes, onde foi demonstrada uma forte relação (RR=3,97) entre a infecção por VHC e o desenvolvimento de DMATR. Foi sugerido que o principal mecanismo patofisiológico envolvido é o aumento da insulinoresistência, à semelhança dos doentes com a infecção não transplantados (Baid-Agrawal *et al.*, 2009).

Apesar da relação entre o VHC e DMATR ser significativa nos estudos supramencionados, outro estudo não encontrou relação estatisticamente significativa, apesar da incidência de DMATR ser superior nos doentes VHC+ (Sens *et al.*, 2004).

### **2.2.7. Alterações bioquímicas**

O magnésio ( $Mg^{2+}$ ) tem um papel importante no metabolismo da glicose. Estudos prévios mostraram uma relação inversa entre os níveis séricos de  $Mg^{2+}$  e controlo glicémico. A hipomagnesemia é atualmente um FR conhecido para DM2, contribuindo para o agravamento do controlo glicémico nestes doentes, sendo que níveis adequados deste ião demonstraram reduzir o risco de DM2 (Dong *et al.*, 2011). Uma meta-análise de 2015 envolvendo 5 estudos de coorte com 1699 doentes, concluiu que há uma associação significativa entre hipomagnesemia e DMATR (RR=1,25). Quando os estudos de coorte foram restringidos a hipomagnesemia após o transplante, o RR foi de 1,22 (Cheungpasitporn *et al.*, 2016). O uso de ICN pode conduzir a hipomagnesemia por perda do  $Mg^{2+}$  no túbulo contornado distal renal, pelo que o efeito diabetogénico destes imunossuppressores pode ser agravado pelo défice deste ião (Van Laecke *et al.*, 2009).

Um ensaio clínico aleatorizado avaliou o efeito dos suplementos de  $Mg^{2+}$  usados precocemente após o transplante, verificando-se que altas doses de óxido de  $Mg^{2+}$  eram benéficas mas apresentavam pouco efeito no controlo glicémico. Contudo, no grupo de estudo os níveis glicémicos basais eram superiores aos níveis do grupo controlo o que poderá ter influenciado os resultados (Van Laecke *et al.*, 2014).

### **2.2.8. Agentes anti-hipertensores**

A prevalência de hipertensão arterial após o TR é elevada, pelo que o uso de agentes anti-hipertensores é frequente nesta população. Foi sugerida uma associação entre a hipertensão, uso de diuréticos,  $\beta$ -bloqueadores e combinação de agentes anti-hipertensores com insulinoresistência após o TR (Hjelmsaeth *et al.*, 2001b). O uso de  $\beta$ -bloqueadores parece estar associado a baixos níveis de adiponectina após o transplante, o que poderá constituir FR para insulinoresistência (Hjelmsaeth *et al.*,

2006). Já o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e dos inibidores do recetor da angiotensina parecem diminuir o risco de DMATR (Prasad *et al.*, 2004).

### **2.2.9. Terapêutica imunossupressora**

A terapêutica imunossupressora nestes doentes tem como finalidade impedir a rejeição do enxerto. Os principais agentes utilizados têm efeitos diabetogénicos que contribuem de forma significativa para o surgimento de DMATR. O tipo de imunossupressão utilizado parece explicar 74% da variabilidade da incidência de DMAT (Montori *et al.*, 2002).

#### **2.2.9.1. Glucocorticóides**

Os efeitos dos GCT no metabolismo da glicose são conhecidos na população geral, sendo o seu uso crónico uma causa de hiperglicemia e DM iatrogénica. O excesso de GCT diminui a produção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas e induz insulinoresistência. Estes fármacos integram os regimes terapêuticos de imunossupressão após o transplante, sendo uma importante causa de DMAT (Schacke *et al.*, 2002). O efeito dos GCT na alteração da homeostasia da glicose mostrou ser dependente da dose e da duração do tratamento, sendo as hiperglicemias mais frequentes quanto maiores as doses administradas (Gurwitz *et al.*, 1994; Rodrigo *et al.*, 2006). Um estudo prospetivo mostrou que por cada aumento de 0,01 mg/kg/dia na dose de prednisolona, o risco de desenvolver DMATR aumentava 5%, tendo-se observado uma relação significativa entre a dose do GCT e o resultado da PTGO (Hjelmsaeth *et al.*, 1997).

Um outro estudo observacional prospetivo concluiu que a redução da dose de prednisolona durante o primeiro ano após o TR melhora significativamente a tolerância à glicose, não se verificando o mesmo com a redução da dose de CsA (Hjelmsaeth *et al.*, 2001a). No entanto, apesar de reduções de prednisolona de 16mg/dia para 9mg/dia serem benéficas pelo aumento da sensibilidade à insulina, doses inferiores a 5mg/dia não mostraram maior benefício (Midtvedt *et al.*, 2004). Um estudo verificou que ao fim de 5 anos a incidência de DMATR a requerer terapia farmacológica foi semelhante no grupo que reduziu precocemente a dose de GCT (após o transplante) e no que manteve o tratamento com baixas doses de GCT. Apesar disso, os primeiros necessitaram menos de insulina para controlo das glicemias (3,7% *versus* 11,7%, respetivamente) (Woodle *et al.*, 2008).

O reconhecimento do impacto da terapêutica com GCT no surgimento desta complicação metabólica conduziu a um uso mais racional destes fármacos, com consequente utilização da dose mínima necessária para impedir a rejeição do enxerto. Regimes terapêuticos que excluem o uso de GCT da terapia de manutenção em doentes

selecionados estão associados a um risco menor de DMATR nos primeiros três anos após o transplante (Luan *et al.*, 2011). Contudo, o maior risco de rejeição do enxerto nestes doentes não é negligenciável, apesar de não ter sido demonstrado um maior risco de falência precoce em doentes sob CsA e micofenolato de mofetil (MMF) (Pascual *et al.*, 2012).

#### **2.2.9.2. Inibidores da calcineurina (ICN)**

Os ICN exercem o seu efeito através da inibição da via de sinalização do cálcio-calmodulina-calcineurina nas células T, bloqueando assim a expressão de interleucina-2, importante na proliferação das células T em resposta a um estímulo antigénico (Pereira *et al.*, 2014). A sua introdução nos anos 80 melhorou drasticamente a sobrevivência do recetor e do enxerto. Os dois principais fármacos pertencentes a esta classe são o TAC e a CsA, usados no tratamento imunossupressor após o TR (Heisel *et al.*, 2004). Estes alteram o metabolismo da glicose, sendo um dos mecanismos o efeito tóxico direto reversível nas células  $\beta$  pancreáticas. O TAC conduz principalmente a uma diminuição da secreção de insulina, já a CsA parece relacionar-se mais com insulinoresistência (Polastri *et al.*, 2002). Um mecanismo recentemente sugerido foi a diminuição da expressão de recetores da glicose tipo 4 na membrana dos adipócitos, diminuindo a sua entrada nas células e levando a hiperglicemia (Pereira *et al.*, 2014).

Kasike *et al.*(2003) mostraram que a incidência cumulativa não ajustada de DMATR era superior em doentes tratados com TAC em comparação com os que não usaram este fármaco (31,8% *versus* 21,9% aos 36 meses). Após o ajuste para os múltiplos FR obtiveram um RR=1,53 de DMATR nos doentes que usaram TAC.

Apesar de ambos os agentes referidos serem FR para DMATR, o TAC aparenta ter um efeito diabetogénico superior ao da CsA (Montori *et al.*, 2002; Woodward *et al.*, 2003; Heisel *et al.*, 2004; Burroughs *et al.*, 2007a; Eckhard *et al.*, 2009). Uma meta-análise de 2004 obteve incidências de DMATR insulino-tratadas de 9,8% em doentes tratados com TAC em comparação com 2,7% dos doentes sob regimes com CsA (Heisel *et al.*, 2004). Woodward *et al.*(2003) verificaram que além dos doentes tratados com TAC apresentarem maiores incidências de DMATR do que aqueles tratados com CsA (29,7% *versus* 17,9%), a incidência aumentou no segundo ano de tratamento nos doentes tratados com TAC, enquanto que nos doentes tratados com CsA diminuiu, concluindo-se assim que existe um risco cumulativo de DMATR associada ao TAC.

Webster *et al.*(2005) fizeram uma revisão de todos os estudos até 2005 que comparavam os dois ICN. Concluíram que apesar do TAC ser superior à CsA no que respeita à sobrevivência do enxerto e prevenção de rejeições agudas após o TR, este está associado a aumento da DMATR e dos efeitos laterais neurológicos e gastrointestinais. O tratamento de 100 doentes com TAC evita que 12 transplantados

sofram rejeições agudas e 2 perdas de enxerto, mas adicionalmente 5 doentes tornam-se diabéticos com necessidade de tratamento com insulina. Um estudo mais recente comparou o TAC com a CsA, ambos aplicados num regime imunossupressor triplo, tendo obtido resultados concordantes com os já descritos (Vincenti *et al.*, 2007).

Perante estas observações, a mudança do regime terapêutico com TAC para CsA parece aliciante. Na literatura, a mudança da terapia de manutenção é controversa. Um estudo retrospectivo de 34 doentes mostrou benefício com melhoria no metabolismo da glicose e reversão da DMATR (Bouchta *et al.*, 2005). No entanto, a mudança da terapia de manutenção de CsA para TAC não pareceu agravar o metabolismo da glicose nos primeiros anos após o TR em comparação com a continuação do tratamento com CsA (Luan *et al.*, 2008).

#### **2.2.9.3. Inibidores da rapamicina (mTORs)**

Neste grupo incluem-se o sirolimus e o everolimus, que impedem a ativação e proliferação dos linfócitos T através da inibição da proteína cinase designada mTOR, importante na progressão do ciclo celular. Estes fármacos são igualmente diabetogénicos. Existe um agravamento da insulinoresistência e uma menor resposta das células  $\beta$  pancreáticas (Teutonico *et al.*, 2005). Um estudo que envolveu doentes do United States Renal Data System mostrou que o sirolimus é um FR para DMATR, independentemente da combinação com outros agentes imunossupressores (ICN ou anti-metabolitos) (Johnston *et al.*, 2008). Além disso, a combinação de sirolimus com ICN é particularmente diabetogénica em comparação com o regime que inclui ICN com MMF (Luan *et al.*, 2011).

#### **2.2.9.4. Outros imunossupressores**

O alemtuzumab é um anticorpo monoclonal anti-CD52 utilizado nos regimes de indução. Não tem propriedades diabetogénicas conhecidas e tratamentos imunossupressores que o incluem estão associados a menores incidências de DMATR. Tal pode ser explicado pela menor dose necessária de ICN nestes doentes (Shah *et al.*, 2006).

Outros agentes utilizados são os anti-metabolitos azatioprina (AZA) e MMF, que não têm efeitos conhecidos sobre o metabolismo da glicose. Kasiske *et al.* (2003) afirmaram que doentes sob AZA e MMF têm risco de 16% e 22% inferior de DMATR, respetivamente, provavelmente devido à necessidade de doses menores de outros imunossupressores diabetogénicos.

### **2.2.10. Episódios de rejeição do enxerto**

Episódios repetidos de rejeição são um forte FR para a DMATR. Estes são indissociáveis da administração de uma maior dose de imunossupressores, o que por si

altera a homeostasia da glicose (Kasiske *et al.*, 2003; Gourishankar *et al.*, 2004; Araki *et al.*, 2006; Johnston *et al.*, 2008). Todavia, não é claro se a rejeição *per se*, por alterações inerentes à função do próprio enxerto, também exerce influência no surgimento de DMATR.

### **3. Tratamento**

No que respeita ao tratamento da DMATR, o primeiro passo é incentivar o doente à perda de peso, a comportamentos alimentares saudáveis e à prática regular de exercício físico. Quanto ao tratamento médico, estes doentes são tratados como os diabéticos não transplantados. É habitual o início da terapêutica em monoterapia com um ADO (Ghisdal *et al.*, 2012). Estes doentes apresentam algumas limitações decorrentes da sua condição médica, pelo que alguns fármacos devem ser usados com precaução. Mesmo após o TR, a maioria permanece no estadio 3 de DRC (taxa de filtração glomerular (TFG) 30-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Dada a diminuída função renal, estes doentes são mais suscetíveis a acidose láctica induzida por biguanidas (Jenssen and Hartmann, 2015). Já as sulfonilureias de primeira geração podem facilmente conduzir a hipoglicemias devido à sua acumulação, por apresentarem um tempo de semi-vida longo decorrente da limitada excreção renal (Ghisdal *et al.*, 2012).

Desta forma, a escolha da terapia com ADO ou insulina encontra-se na dependência das propriedades farmacológicas dos agentes bem como das características clínicas do doente, nomeadamente peso corporal, estadio da DRC e função hepática (Sarno *et al.*, 2012).

Os antidiabéticos ideais para doentes após TR não devem interferir com a medicação concomitante, nomeadamente com os imunossuppressores, que são vitais na evicção de episódios de rejeição do enxerto. O regime de imunossupressão é normalmente constituído por uma terapia tripla que inclui GCT (prednisolona), ICN (TAC ou CsA) e anti-metabolitos (AZA ou MMF). É necessário compreender o metabolismo e excreção dos ADO e dos fármacos imunossuppressores por forma a minimizar possíveis interações farmacológicas (Jenssen and Hartmann, 2015).

Os ICN e os mTORs são metabolizados pelo citocromo P450 família 3 subfamília A polipeptídeo 4 (CYP3A4). Nenhum dos fármacos utilizados no tratamento da DMAT teve interações significativas com a CYP3A4, ICN ou mTORs (Jenssen and Hartmann, 2015).

### 3.1. Inibidores do SGLT2

Os inibidores do SGLT2, também conhecidos por gliflozinas, são ADO recentes, tendo sido aprovados pela Food and Drug Administration em 2014. Atualmente existem três fármacos pertencentes a este grupo: dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina. Todos foram aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), estando disponíveis em formulações únicas ou em combinação com a metformina (EMA, 2016). Em Portugal encontra-se comercializado apenas a dapagliflozina (Forxiga®), em monoterapia ou em combinação com a metformina, pelo que focar-me-ei particularmente neste fármaco (INFARMED, 2015). Atualmente, não existem estudos relativamente ao uso destes ADO na DMATR, sendo que os que mais se assemelham a esta população de doentes são os que envolvem doentes com DRC.

Os SGLT são uma família de transportadores que se encontram nas células intestinais e tubulares renais. Os SGLT1 encontram-se principalmente nos enterócitos mas também são responsáveis pela reabsorção de 10% da glicose no segmento S3 do túbulo renal proximal. Os SGLT2 são os cotransportadores de sódio/glicose mais abundantes no rim, localizando-se no segmento S1 do túbulo contornado proximal (Ferrannini and Solini, 2012). Num rim normofuncionante, a glicose é livremente filtrada no glomérulo, sendo que a quantidade filtrada depende do nível de glicemia (Gerich, 2000). O cotransporte de sódio e glicose é realizado numa razão de 1:1, sendo reabsorvida 90% da glicose filtrada pelos SGLT2 (Ferrannini and Solini, 2012).

A dapagliflozina é um inibidor 1200 vezes mais seletiva para o SGLT2, inibindo a reabsorção de 40-50% da glicose filtrada com uma excreção máxima de 80-85 gramas de glicose na urina por dia (Ferrannini and Solini, 2012). A glicosúria induzida por esta substância é dose-dependente (Scheen, 2014b).

Dada a perda de glicose urinária, os doentes podem ter uma redução ponderal de 2 a 5 Kg. A diurese osmótica, que acompanha a glicosúria, em conjunto com a natriurese induzidas por este fármaco podem auxiliar no controlo da tensão arterial. O aumento da diurese é mais marcado quando os doentes iniciam o fármaco, pelo que com a cronicidade do tratamento há uma diminuição da perda de volume. O hematócrito pode aumentar ligeiramente, enquanto sinais clínicos de depleção de volume, como hipotensão ortostática e taquicardia são raros (Ferrannini and Solini, 2012; Hasan *et al.*, 2014). Num estudo que comparou a dapagliflozina com a glipizida durante 2 anos observou-se que o controlo glicémico, a perda de peso e o controlo da pressão arterial sistólica foram superiores e sustentadas no grupo tratado com a gliflozina (Nauck *et al.*, 2014).

Em humanos, a dapagliflozina é metabolizada predominantemente no fígado e rins pela uridina difosfato-glucuronosiltransferase-1A9 (UGT1A9), sendo transformada no seu metabolito major, dapagliflozina 3-O-glucuronido (D3OG), sem atividade inibitória

sobre o SGLT2 em doses clínicas. A substância ativa é pouco depurada pelo rim, estando presente em <2% na urina, contrariamente ao D3OG que tem uma excreção predominantemente renal. O tempo de semi-vida de 10mg de dapagliflozina administrada via oral é de 12,9 horas, observando-se excreção renal máxima de glicose com doses  $\geq 20\text{mg/dia}$  em doentes com DM2 (Kasichayanula *et al.*, 2014).

A diminuição da TGF não altera os parâmetros farmacocinéticos do fármaco, não existindo o risco de intoxicação (Scheen, 2015). Apesar disso, doentes com função renal e hepática comprometida têm maior exposição sistémica à dapagliflozina. Não foram observadas diferenças clínicas relevantes na exposição a este fármaco em relação à idade, sexo, raça, peso corporal, ingestão alimentar ou presença de DM2 (Kasichayanula *et al.*, 2014).

Scheen(2014a), numa revisão da literatura, procurou possíveis interações farmacológicas entre os inibidores da SGLT2 e fármacos usados comumente nos doentes diabéticos, nomeadamente outros ADO e agentes com alvo o sistema cardiovascular. Não foram encontradas interações clinicamente significativas entre estes fármacos. No entanto, existem alguns fármacos que interferem com a UGT1A9: a rifampicina induz e o ácido mefenâmico inibe esta enzima. Apesar de não existir informação relativamente à interação entre imunossupressores e inibidores da SGLT2, estes têm vias metabólicas diferentes que não parecem interagir. Adicionalmente, Kasichayanula *et al.*(2014) afirmaram que esta gliflozina não parece inibir ou induzir as citocromos P450.

O mecanismo de ação a eficácia encontram-se dependentes da glicemia e da função renal, pelo que quanto menor a TFG, menor a quantidade de glicose filtrada e assim menor a glicosúria (Kasichayanula *et al.*, 2014). Apesar da redução da excreção renal de glicose se mostrar proporcional à diminuição da TFG, a eficácia das gliflozinas foi demonstrada mesmo em doentes com DRC leve a moderada (estadio 2 e 3). O uso destes fármacos encontra-se assim limitado pela função renal, sendo que só doentes com TFG estimada  $>60\text{mL/min/1,73m}^2$  podem usar a dapagliflozina, encontrando-se contraindicada para TFG inferiores. Ademais, a administração de dapagliflozina em doentes com DM2 e TFG entre  $30\text{-}60\text{mL/min/1,73m}^2$  não melhorou a  $\text{HbA}_{1c}$  em comparação com placebo durante 24 semanas (Kohan *et al.*, 2014). Já a canagliflozina e a empagliflozina parecem poder ser usadas com  $\text{TFG} \geq 45\text{mL/min/1,73m}^2$  (Scheen, 2015).

Estes fármacos associam-se a efeitos laterais provavelmente decorrentes da glicosúria, nomeadamente infeções do trato urinário, infeções genitais fúngicas, desidratação e hipotensão (Vasilakou *et al.*, 2013; Vlotides and Mertens, 2015). Uma meta-análise de 2013 mostrou que as infeções do trato urinário eram mais frequentes nos doentes tratados com gliflozinas ( $\text{RR}=1,34$  versus placebo;  $\text{RR}=1,42$  versus outros ADO),



assim como as infecções fúngicas (RR=3,50 *versus* placebo; RR= 5,06 *versus* outros ADO) e hipotensão (RR=2,68 *versus* outros ADO) (Vasilakou *et al.*, 2013). Sabe-se que os doentes após o TR são mais suscetíveis a infecções decorrentes da terapia imunossupressora (Dharnidharka *et al.*, 2004). As gliflozinas agravam o risco de infecções, nomeadamente do trato urinário, podendo tal constituir uma limitação ao uso destes fármacos nos doentes com DMATR.

Recentemente foram relatados casos de cetoacidose grave nos doentes sob terapia com estes fármacos, justificando um alerta por parte da EMA para este potencial efeito adverso (EMA, 2016). Estudos em doentes com DM tipo 1 e em animais indicam que estes fármacos aumentam a produção de corpos cetónicos e diminuem a sua excreção. Apesar da cetoacidose não ser comum, o seu risco é reconhecido (Taylor *et al.*, 2015).

São necessários estudos conclusivos que suportem a segurança e eficácia dos inibidores do SGLT2 antes destes serem recomendados aos doentes com DMATR.

## **Conclusão**

A DMATR é uma complicação grave que afeta de forma adversa a sobrevivência do doente, a sobrevida do enxerto e a qualidade de vida. A uniformização dos critérios de diagnóstico em 2003 permitiu uma menor amplitude de incidências entre os diversos estudos (de 2 a 50% para 7,5 a 39%). Não obstante, mantém-se alguma variabilidade, provavelmente explicada pelas características de cada população estudada e terapia imunossupressora aplicada.

São muitos os FR implicados na DMATR, sendo que muitos deles são sobreponíveis aos envolvidos na DM2 na população em geral. A sua complexa interação torna difícil a categorização como dependentes ou independentes, como foi demonstrado. Nesta revisão foram abordados os FR já firmemente estabelecidos mas também FR controversos que apresentaram resultados distintos entre os diferentes estudos.

A adequada estratificação do risco, o rastreio apropriado destes doentes e uma abordagem clínica adequada no pré e pós-transplante são fundamentais na minimização do risco desta entidade. A sua deteção precoce e a instituição de um tratamento adequado são fundamentais, tendo em conta as contingências próprias destes doentes, pois diminuem o risco das complicações micro e macrovasculares da hiperglicemia crónica.

As gliflozinas são fármacos recentemente aprovados para o tratamento da DM2, controlando a glicemia de forma independente da insulina. Existe ainda um

desconhecimento considerável sobre o uso destes fármacos em doentes com DRC e esse desconhecimento é ainda maior no que se refere a doentes transplantados. O seu uso nos doentes com DMATR carece de estudos que atestem a sua segurança e eficácia nestes doentes.

## Referências bibliográficas

1. ADA. (2011). Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes care* **34 Suppl 1**, S11-61.
2. Araki M, Flechner SM, Ismail HR, Flechner LM, Zhou L, Derweesh IH, Goldfarb D, Modlin C, Novick AC and Faiman C. (2006). Posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mTOR inhibitor drugs. *Transplantation* **81**, 335-341.
3. Baid-Agrawal S, Frei U, Reinke P, Schindler R, Kopp MA, Martus P, Berg T, Juergensen JS, Anker SD and Doehner W. (2009). Impaired insulin sensitivity as an underlying mechanism linking hepatitis C and posttransplant diabetes mellitus in kidney recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **9**, 2777-2784.
4. Bamoulid J, Courivaud C, Deschamps M, Mercier P, Ferrand C, Penfornis A, Tiberghien P, Chalopin JM, Saas P and Ducloux D. (2006). IL-6 promoter polymorphism -174 is associated with new-onset diabetes after transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **17**, 2333-2340.
5. Bayer ND, Cochetti PT, Anil Kumar MS, Teal V, Huan Y, Doria C, Bloom RD and Rosas SE. (2010). Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* **90**, 861-866.
6. Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, Bergrem H, Hjelmessaeth J and Jenssen T. (2010). Glucose tolerance before and after renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **25**, 985-992.
7. Bloom RD and Crutchlow MF. (2008). New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **3 Suppl 2**, S38-48.
8. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D and Mange KC. (2002). Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **13**, 1374-1380.
9. Bouchta NB, Ghisdal L, Abramowicz D, Broeders N, Surquin M, Hoang AD and Wissing KM. (2005). Conversion from tacrolimus to cyclosporin is associated with a significant improvement of glucose metabolism in patients with new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation proceedings* **37**, 1857-1860.
10. Burroughs TE, Lentine KL, Takemoto SK, Swindle J, Machnicki G, Hardinger K, Brennan DC, Irish WD and Schnitzler MA. (2007a). Influence of early posttransplantation

prednisone and calcineurin inhibitor dosages on the incidence of new-onset diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **2**, 517-523.

11. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, Lentine KL, Machnicki G, Irish WD, Brennan DC and Schnitzler MA. (2007b). Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* **83**, 1027-1034.

12. Chakkera HA, Chang YH, Ayub A, Gonwa TA, Weil EJ and Knowler WC. (2013). Validation of a pretransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes care* **36**, 2881-2886.

13. Chakkera HA, Weil EJ, Swanson CM, Dueck AC, Heilman RL, Reddy KS, Hamawi K, Khamash H, Moss AA, Mulligan DC, Katariya N and Knowler WC. (2011). Pretransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes care* **34**, 2141-2145.

14. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Harindhanavudhi T, Edmonds PJ and Erickson SB. (2016). Hypomagnesemia linked to new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine research* **41**, 142-147.

15. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD and Stegall MD. (2005). New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney international* **67**, 2415-2421.

16. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M and Ferguson RM. (2002). Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney international* **62**, 1440-1446.

17. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML and Ferguson RM. (2001). Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney international* **59**, 732-737.

18. David-Neto E, Lemos FC, Fadel LM, Agena F, Sato MY, Coccuza C, Pereira LM, de Castro MC, Lando VS, Nahas WC and Ianhez LE. (2007). The dynamics of glucose metabolism under calcineurin inhibitors in the first year after renal transplantation in nonobese patients. *Transplantation* **84**, 50-55.

19. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, van der Woude FJ and Wheeler DC. (2003). New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* **75**, S3-24.

20. de Mattos AM, Olyaei AJ, Prather JC, Golconda MS, Barry JM and Norman DJ. (2005). Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney international* **67**, 714-720.

21. Dedinska I, Laca L, Miklusica J, Rosenberger J, Zilinska Z, Galajda P and Mekan M. (2015). Waist circumference as an independent risk factor for NODAT. *Annals of transplantation* **20**, 154-159.
22. Dharnidharka VR, Stablein DM and Harmon WE. (2004). Post-transplant infections now exceed acute rejection as cause for hospitalization: a report of the NAPRTCS. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **4**, 384-389.
23. Dong JY, Xun P, He K and Qin LQ. (2011). Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes care* **34**, 2116-2122.
24. Dong M, Parsaik AK, Eberhardt NL, Basu A, Cosio FG and Kudva YC. (2012). Cellular and physiological mechanisms of new-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* **29**, e1-12.
25. Ducloux D, Kazory A and Chalopin JM. (2005). Posttransplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* **79**, 438-443.
26. Eckhard M, Schindler RA, Renner FC, Schief W, Padberg W, Weimer R, Bretzel RG and Brendel MD. (2009). New-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation proceedings* **41**, 2544-2545.
27. Einollahi B, Motalebi M, Salesi M, Ebrahimi M and Taghipour M. (2014). The impact of cytomegalovirus infection on new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a review on current findings. *Journal of nephropathology* **3**, 139-148.
28. EMA. (2016). SGLT2 inhibitors: PRAC makes recommendations to minimise risk of diabetic ketoacidosis, ed. EMA/100751/2016. European Medicines Agency, London.
29. Ergun I, Keven K, Sengul S, Karabulut HG, Kurultak I, Soypacaci Z and Erbay B. (2011). Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 polymorphism predicts new onset diabetes mellitus after transplantation in kidney allograft recipients treated with cyclosporin A. *International urology and nephrology* **43**, 543-548.
30. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F and Dulai G. (2005). Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **5**, 2433-2440.
31. Ferrannini E and Solini A. (2012). SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nature reviews Endocrinology* **8**, 495-502.
32. Gerich JE. (2000). Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes, obesity and metabolism* **2**, 345-350.

33. Ghisdal L, Baron C, Le Meur Y, Lionet A, Halimi JM, Rerolle JP, Glowacki F, Lebranchu Y, Drouet M, Noel C, El Housni H, Cochaux P, Wissing KM, Abramowicz D and Abramowicz M. (2009). TCF7L2 polymorphism associates with new-onset diabetes after transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **20**, 2459-2467.
34. Ghisdal L, Van Laecke S, Abramowicz MJ, Vanholder R and Abramowicz D. (2012). New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management. *Diabetes care* **35**, 181-188.
35. Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M, Wales LH and Cockfield SM. (2004). Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **4**, 1876-1882.
36. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H and Avorn J. (1994). Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Archives of internal medicine* **154**, 97-101.
37. Hamer RA, Chow CL, Ong AC and McKane WS. (2007). Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* **83**, 36-40.
38. Hasan FM, Alsahli M and Gerich JE. (2014). SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* **104**, 297-322.
39. Heisel O, Heisel R, Balshaw R and Keown P. (2004). New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **4**, 583-595.
40. Hjelmessaeth J, Flyvbjerg A, Jenssen T, Frystyk J, Ueland T, Hagen M and Hartmann A. (2006). Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance and glucose intolerance after renal transplantation: impact of immunosuppressive and antihypertensive drug therapy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **1**, 575-582.
41. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Egeland T, Stenstrom J and Fauchald P. (2001a). Tapering off prednisolone and cyclosporin the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **16**, 829-835.
42. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrom J, Leivestad T, Egeland T and Fauchald P. (1997). Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* **64**, 979-983.

43. Hjelmesaeth J, Midtvedt K, Jenssen T and Hartmann A. (2001b). Insulin resistance after renal transplantation: impact of immunosuppressive and antihypertensive therapy. *Diabetes care* **24**, 2121-2126.
44. Hjelmesaeth J, Muller F, Jenssen T, Rollag H, Sagedal S and Hartmann A. (2005). Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced beta-cell damage. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **20**, 2311-2315.
45. Hjelmesaeth J, Sagedal S, Hartmann A, Rollag H, Egeland T, Hagen M, Nordal KP and Jenssen T. (2004). Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia* **47**, 1550-1556.
46. Hur KY, Kim MS, Kim YS, Kang ES, Nam JH, Kim SH, Nam CM, Ahn CW, Cha BS, Kim SI and Lee HC. (2007). Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes care* **30**, 609-615.
47. Ibernón M, Moreso F, Moreno JM, Bestard O, Cruzado JM, Grinyo JM, Ricart W, Fernandez-Real JM and Seron D. (2009). Low serum mannose-binding lectin as a risk factor for new onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* **88**, 272-278.
48. INFARMED. (2015). Circular Informativa: Inibidores SGLT2 – Início da revisão de segurança. INFARMED, Lisboa.
49. Jenssen T and Hartmann A. (2015). Emerging treatments for post-transplantation diabetes mellitus. *Nature reviews Nephrology* **11**, 465-477.
50. Johnston O, Rose CL, Webster AC and Gill JS. (2008). Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **19**, 1411-1418.
51. Kang ES, Kim MS, Kim YS, Hur KY, Han SJ, Nam CM, Ahn CW, Cha BS, Kim SI and Lee HC. (2008). A variant of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and the risk of posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Diabetes care* **31**, 63-68.
52. Kasichayanula S, Liu X, Lacreata F, Griffen SC and Boulton DW. (2014). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. *Clinical pharmacokinetics* **53**, 17-27.
53. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D and Matas AJ. (2003). Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **3**, 178-185.

54. KDIGO. (2009). KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **9 Suppl 3**, S1-155.
55. Kohan DE, Fioretto P, Tang W and List JF. (2014). Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney international* **85**, 962-971.
56. Lane JT and Dagogo-Jack S. (2011). Approach to the patient with new-onset diabetes after transplant (NODAT). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **96**, 3289-3297.
57. Luan FL, Steffick DE and Ojo AO. (2011). New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation* **91**, 334-341.
58. Luan FL, Zhang H, Schaubel DE, Miles CD, Cibrik D, Norman S and Ojo AO. (2008). Comparative risk of impaired glucose metabolism associated with cyclosporine versus tacrolimus in the late posttransplant period. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **8**, 1871-1877.
59. Maldonado F, Tapia G and Ardiles L. (2009). Early hyperglycemia: a risk factor for posttransplant diabetes mellitus among renal transplant recipients. *Transplantation proceedings* **41**, 2664-2667.
60. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, Wainright JL, Boyle G, Snyder JJ, Israni AK and Kasiske BL. (2015). OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **15 Suppl 2**, 1-34.
61. Midtvedt K, Hjelmestaeth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T and Jenssen T. (2004). Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **15**, 3233-3239.
62. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, Distant DA, Hong JH, Sommer BG and Friedman EA. (1998). Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation* **65**, 380-384.
63. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE and Kudva YC. (2002). Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes care* **25**, 583-592.



64. Nauck MA, Del Prato S, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Langkilde AM, Sugg J and Parikh SJ. (2014). Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes, obesity and metabolism* **16**, 1111-1120.
65. Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, Horikawa Y, Inoue T, Kakinuma H, Matsuura S, Saito M, Tada H, Suzuki T and Habuchi T. (2005). Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation* **80**, 1419-1424.
66. Pascual J, Royuela A, Galeano C, Crespo M and Zamora J. (2012). Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **27**, 825-832.
67. Peev V, Reiser J and Alachkar N. (2014). Diabetes mellitus in the transplanted kidney. *Frontiers in endocrinology* **5**, 141.
68. Pereira MJ, Palming J, Rizell M, Aureliano M, Carvalho E, Svensson MK and Eriksson JW. (2014). Cyclosporine A and tacrolimus reduce the amount of GLUT4 at the cell surface in human adipocytes: increased endocytosis as a potential mechanism for the diabetogenic effects of immunosuppressive agents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **99**, E1885-1894.
69. Perez-Flores I, Sanchez-Fructuoso A, Calvo N, Valga EF and Barrientos A. (2010). Incidence and risk factors for the metabolic syndrome and posttransplant diabetes in renal transplant recipients taking tacrolimus. *Transplantation proceedings* **42**, 2902-2904.
70. Pietrzak-Nowacka M, Safranow K, Rozanski J, Debska-Slizien A, Domanski L, Dziewanowski K, Glyda M, Jankowska M, Nocen M, Pabisiak K, Rutkowski B, Wisniewska M and Ciechanowski K. (2008). Autosomal dominant polycystic kidney disease is not a risk factor for post-transplant diabetes mellitus. Matched-pair design multicenter study. *Archives of medical research* **39**, 312-319.
71. Polastri L, Galbiati F, Bertuzzi F, Fiorina P, Nano R, Gregori S, Aldrighetti L, Pozza G, Secchi A, Adorini L and Davalli AM. (2002). Secretory defects induced by immunosuppressive agents on human pancreatic beta-cells. *Acta diabetologica* **39**, 229-233.
72. Porrini E, Delgado P, Alvarez A, Cobo M, Perez L, Gonzalez-Posada JM, Hortal L, Gallego R, Garcia JJ, Checa M, Morales A, Salido E, Hernandez D and Torres A. (2008a). The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **23**, 1436-1441.

73. Porrini E, Moreno JM, Osuna A, Benitez R, Lampreabe I, Diaz JM, Silva I, Dominguez R, Gonzalez-Cotorruelo J, Bayes B, Lauzurica R, Ibernón M, Moreso F, Delgado P and Torres A. (2008b). Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: a prospective and multicenter study. *Transplantation* **85**, 1133-1138.
74. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE and Ridker PM. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama* **286**, 327-334.
75. Prasad GV, Kim SJ, Huang M, Nash MM, Zaltzman JS, Fenton SS, Cattran DC, Cole EH and Cardella CJ. (2004). Reduced incidence of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors (statins). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **4**, 1897-1903.
76. Rodrigo E, Fernandez-Fresnedo G, Valero R, Ruiz JC, Pinera C, Palomar R, Gonzalez-Cotorruelo J, Gomez-Alamillo C and Arias M. (2006). New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **17**, S291-295.
77. Ruderman I, Masterson R, Yates C, Gorelik A, Cohney SJ and Walker RG. (2012). New onset diabetes after kidney transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease: a retrospective cohort study. *Nephrology (Carlton, Vic)* **17**, 89-96.
78. Santos L, Rodrigo E, Pinera C, Quintella E, Ruiz JC, Fernandez-Fresnedo G, Palomar R, Gomez-Alamillo C, de Francisco A and Arias M. (2012). New-onset diabetes after transplantation: drug-related risk factors. *Transplantation proceedings* **44**, 2585-2587.
79. Sarno G, Muscogiuri G and De Rosa P. (2012). New-onset diabetes after kidney transplantation: prevalence, risk factors, and management. *Transplantation* **93**, 1189-1195.
80. Schacke H, Docke WD and Asadullah K. (2002). Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology and therapeutics* **96**, 23-43.
81. Scheen AJ. (2014a). Drug-drug interactions with sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clinical pharmacokinetics* **53**, 295-304.
82. Scheen AJ. (2014b). Evaluating SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes: pharmacokinetic and toxicological considerations. *Expert opinion on drug metabolism and toxicology* **10**, 647-663.
83. Scheen AJ. (2015). Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Clinical pharmacokinetics* **54**, 691-708.

84. Seifi S, Rahbar M, Lessan-Pezeshki M, Khatami MR, Abbasi MR, Mahdavi-Mazdeh M, Ahmadi F and Maziar S. (2009). Posttransplant diabetes mellitus: incidence and risk factors. *Transplantation proceedings* **41**, 2811-2813.
85. Sens YA, Silva VD, Malafronte P, Souza JF, Miorin LA and Jabur P. (2004). Posttransplant diabetes mellitus in renal transplant patients with hepatitis C virus. *Transplantation proceedings* **36**, 886-888.
86. Sezer S, Bilgic A, Uyar M, Arat Z, Ozdemir FN and Haberal M. (2006). Risk factors for development of posttransplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation proceedings* **38**, 529-532.
87. Shabir S, Jham S, Harper L, Ball S, Borrowes R and Sharif A. (2013). Validity of glycated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* **26**, 315-321.
88. Shah T, Kasravi A, Huang E, Hayashi R, Young B, Cho YW and Bunnapradist S. (2006). Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation* **82**, 1673-1676.
89. Sharif A and Baboolal K. (2010). Diagnostic application of the A(1c) assay in renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **21**, 383-385.
90. Sharif A and Cohn S. (2016). Post-transplantation diabetes-state of the art. *The lancet Diabetes and endocrinology* **4**, 337-349.
91. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, Berlakovich G, Krebs M, Kautzky-Willer A, Schernthaner G, Marchetti P, Pacini G, Ojo A, Takahara S, Larsen JL, Budde K, Eller K, Pascual J, Jardine A, Bakker SJ, Valderhaug TG, Jenssen TG, Cohn S and Saemann MD. (2014). Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **14**, 1992-2000.
92. Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, Groggel GC, Wrenshall LE and Stevens RB. (2005). New-onset diabetes after kidney transplantation: an application of 2003 International Guidelines. *Transplantation* **80**, 945-952.
93. Sumrani NB, Delaney V, Ding ZK, Davis R, Daskalakis P, Friedman EA, Butt KM and Hong JH. (1991). Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era--an analysis of risk factors. *Transplantation* **51**, 343-347.
94. Taylor SI, Blau JE and Rother KI. (2015). SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **100**, 2849-2852.

95. Teutonico A, Schena PF and Di Paolo S. (2005). Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **16**, 3128-3135.
96. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Zhang Y, Liu H and Zhang B. (2009). Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC medical genetics* **10**, 15.
97. Torres-Romero LF, Santiago-Delpin EA, de Echegaray S, Solis DR, Rodriguez-Trinidad AT, Gonzalez-Caraballo ZA and Morales-Otero LA. (2006). HLA is not predictive of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation proceedings* **38**, 914-915.
98. Van Laecke S, Nagler EV, Taes Y, Van Biesen W, Peeters P and Vanholder R. (2014). The effect of magnesium supplements on early post-transplantation glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* **27**, 895-902.
99. Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, De Bacquer D, Peeters P and Vanholder R. (2009). Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **9**, 2140-2149.
100. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR and Tsapas A. (2013). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* **159**, 262-274.
101. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K and Goto N. (2007). Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **7**, 1506-1514.
102. Vlotides G and Mertens PR. (2015). Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **30**, 1272-1276.
103. Walczak DA, Calvert D, Jarzembowski TM, Testa G, Sankary HN, Thielke J, Oberholzer J and Benedetti E. (2005). Increased risk of post-transplant diabetes mellitus

despite early steroid discontinuation in Hispanic kidney transplant recipients. *Clinical transplantation* **19**, 527-531.

104. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR and Craig JC. (2005). Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews*, Cd003961.

105. Wissing KM and Pipeleers L. (2014). Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: prevention and treatment. *Transplantation reviews (Orlando, Fla)* **28**, 37-46.

106. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO and Van Veldhuisen P. (2008). A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Annals of surgery* **248**, 564-577.

107. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafort L, Haider S, Woodworth TG and Brennan DC. (2003). Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **3**, 590-598.

108. Yao B, Chen X, Shen FX, Xu W, Dong TT, Chen LZ and Weng JP. (2013). The incidence of posttransplantation diabetes mellitus during follow-up in kidney transplant recipients and relationship to Fok1 vitamin D receptor polymorphism. *Transplantation proceedings* **45**, 194-196.

## **Agradecimentos**

À minha orientadora, Professora Doutora La Salete, pela sugestão do tema, disponibilidade e simpatia demonstradas desde o primeiro contacto, bem como por todas as dúvidas esclarecidas.

Aos meus colegas e amigos, pelo apoio e solidariedade nas horas de maior desespero.

Ao João, pela compreensão e pelas palavras acertadas e reconfortantes.

Aos meus pais, por me ajudarem a concretizar o meu futuro, sem hesitações.